

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-220217

(43)Date of publication of application : 31.08.1993

(51)Int.Cl. A61L 33/00

(21)Application number : 04-154516

(71)Applicant : HEWLETT PACKARD CO <HP>

(22)Date of filing : 21.05.1992

(72)Inventor : RUPP LOTHAR

(30)Priority

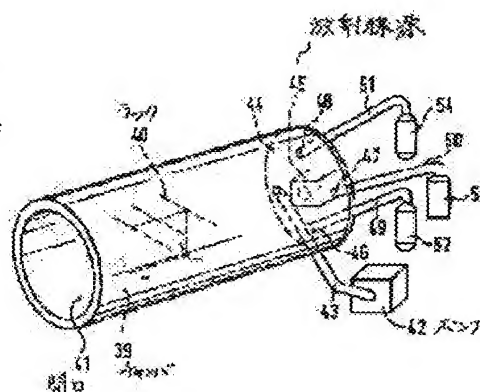
Priority number : 91 91108146 Priority date : 21.05.1991 Priority country : EP

(54) SURFACE TREATMENT METHOD FOR MEDICAL DEVICE AND APPARATUS THEREFOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medical device which has high reliability, and a biological coating by generating a functional group from a mixture of a monomer having a functional group or a pure monomer and a material by spark discharge or charge carrier, and then performing a biological coating.

CONSTITUTION: When the tip of a probe or the whole of a sensor is exposed in an atmosphere of oxygen in a chamber 39, the interior of the chamber 39 is pressure-reduced, and then high frequency is emitted from a radiation source 45 to the interior of the chamber 39, impurities on the surface of the probe are instantaneously burnt to generate charge carrier on the outer surface of the probe. Argon is introduced into the chamber 39, and the pressure in the chamber 39 is further reduced. After that, the radiation source 45 is operated to further generate charge carrier, and charge carrier generated in the first process is made semi-eternal. Further, allylamine is supplied to the chamber 39, and argon is flashed to make charge carrier existent on the outer surface of the probe start a polymerization process.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-220217

(43)公開日 平成5年(1993)8月31日

(51)IntCl.³

A 6 1 L 33/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

B 7180-4C

審査請求 未請求 請求項の数15(全 11 頁)

(21)出願番号 特願平4-154516

(22)出願日 平成4年(1992)5月21日

(31)優先権主張番号 9 1 1 0 8 1 4 6 . 1

(32)優先日 1991年5月21日

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(71)出願人 590000400

ヒューレット・パッカード・カンパニー

アメリカ合衆国カリフォルニア州パロアル

ト ハノーバー・ストリート 3000

(72)発明者 ロダー・ルップ

ドイツ連邦共和国 アイックスハイム、キ

ルヒシュトラーク 2

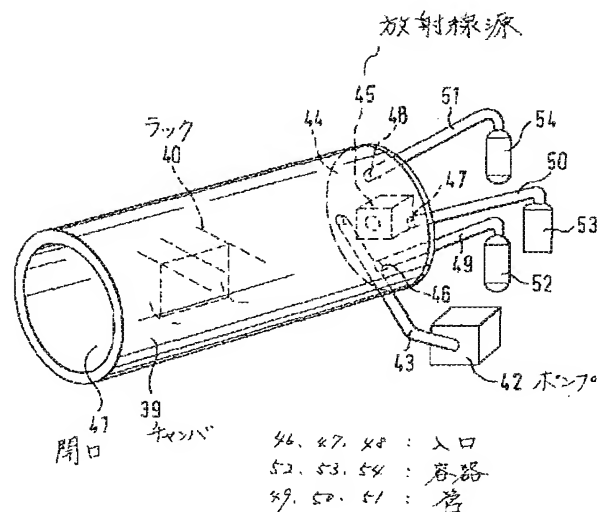
(74)代理人 弁理士 長谷川 次男

(54)【発明の名称】 医療デバイスの表面処理方法及びその装置

(57)【要約】

【目的】信頼性の高い、生物学的コーティングを備えた医療デバイス。

【構成】本発明はプラズマ重合またはプラズマ・グラフト技術を用いて、医療デバイスの表面処理をおこなう。官能基を備えたモノマーまたは純粋なモノマーと物質の混合物から火花放電または電荷キャリアによって官能基を生成し、自由官能基を備えたポリマー・コーティングを医療デバイス表面に施す。これは、後続に施される生物学的コーティングと反応し、医療デバイス表面への生物学的コーティングの接着を最適化する。本願発明は、気密チャンバを含み、減圧下で官能基を備えたモノマー供給する入口と電磁波を照射させる放射線源から構成される装置によって容易に実施することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の（イ）から（ハ）の工程を含むことを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

（イ）前記医療デバイスを化学薬品に露出させ、

（ロ）前記医療デバイスの表面に向けて前記化学薬品中へ電磁波を照射させ、前記医療デバイス表面に官能基を備えるポリマーを形成させ、

（ハ）前記官能基を備えるポリマー表面上に生物学的コーティングを施す。

【請求項2】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、前記化学薬品は前記官能基と化学結合するモノマー分子を含み、少なくとも気体状態で存在することを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項3】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記電磁波は高周波数域であることを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項4】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記化学薬品は物質と混合するモノマーからなり、少なくとも気体状態で存在することを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項5】 請求項第4項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記（ロ）の工程で、電磁波下で、前記モノマーと前記物質は前記モノマーと結合する官能基を生成し、前記医療デバイスの表面上に官能基を備えたポリマーを形成することを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項6】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記（ロ）の工程はさらに前記医療デバイスを前記照射後、第2の化学薬品に露出させることを含むことを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項7】 請求項第6項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記第2の化学薬品は官能基と化学結合するモノマー分子を含み、前記第2の化学薬品は少なくとも気体状態であることを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項8】 請求項第6項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記第2の化学薬品は、前記（ロ）に工程において電磁波による電荷キャリアの影響下で、物質と混合するモノマーを含み、前記モノマーと前記物質は前記モノマーと化学結合する官能基を生成し、前記第2の化学薬品は少なくとも気体状態であることを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項9】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記モノマーは少なくとも2個の炭素を有する分子であることを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項10】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記化学薬品の前記分子の官能基はアミノ基であることを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項11】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法はさらに次の（ニ）から（ホ）の工程を含むことを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

（ニ）前記医療デバイスを化学的活性ガスに露出させ、

（ホ）前記医療デバイスを前記化学薬品に露出する前

に、前記医療デバイスの表面に向けて前記化学的活性ガス中に電磁波を照射させ、医療デバイス表面の不純物を取り除く。

【請求項12】 請求項第1項記載の医療デバイスの表面処理方法において、

前記（ハ）の工程において、エステル化、酸アミド生成、酸アミン生成およびエーテル化のうち少なくとも1つを含むことを特徴とする医療デバイスの表面処理方法。

【請求項13】 医療デバイスを挿入するための気密チャンバと、

モノマー分子と官能基を含む化学薬品が充填された容器と、

前記容器は前記気密チャンバと取り外し可能に接続し、電磁波放射または電荷キャリアに基づいてプラズマ重合をおこなうための電磁波放射線源とから構成する医療デバイスの表面処理装置。

【請求項14】 請求項第12項記載の医療デバイスの表面処理装置はさらに前記チャンバと取り外し可能に接続し、化学活性ガスまたは不活性ガスが充填される容器を含むことを特徴とする医療デバイスの表面処理装置。

【請求項15】 請求項第12項記載の医療デバイスの表面処理装置はさらに前記医療デバイスをつりさげる手段を含むことを特徴とする医療デバイスの表面処理装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生物学的コーティングするために、医療デバイス（medical device）の表面を前処理し、この医療デバイスの表面に生物学的コーティングを施す方法に関するものである。

【0002】

【従来技術とその問題点】 血液接触するための医療デバイスにおける共通の問題は、このようなデバイス表面の生物学的適合性（biocompatibility）にある。人工心臓弁などの医療デバイスはしばしば永久的あるいは少なくとも長期の時間において血液と接触している。これは、移植された人体または動物体内に挿入された医療デバイスだけではなく、人工心肺装置などの体外系で用いられる医療デバイスにも適用される。特別な処理をしていなければ、医療デバイスと血液との接触によって、医療デバイスの表面において「凝固（c10

ting) (凝固)」と呼ばれる結果が生じる。このような凝血は医療デバイス（例えば、センサ）を操作不能にしてしまう。凝血は血管の自由横断面積も減少させ、したがって血液の流れを減少させる。おそらく最も危険なことは、医療デバイスの表面上で生成した凝血が、流れている血液によって分離し、そして、血流で血管（特に、毛細血管）を塞ぐことが可能な位置まで運ばれ、血栓症を引き起こし得る。

【0003】橈骨動脈 (radial artery) または大腿部動脈 (femoral artery) などの比較的直径の小さい血管に導入されたカテーテルあるいは血管内血液ガス・センサの場合には状況はよりいっそう深刻である。カテーテルは凝血によって完全に塞がれ、このため血圧を測定することができなくなり、または、血液サンプルを採取することができない。血管内血液センサの場合、活性領域はふさがれ、新鮮な血液がセンサに到達することができない。医療デバイスと血液を長時間接触させようとする際、このような考察が特に重要となる。医療デバイスのために最適の材料が選択されたとしても凝血を確実に防ぐことはできない。

【0004】この問題を解決するための共通なアプローチとして、凝血の生成を防ぐため、医療デバイスに生物学的コーティング（生物学的活性 (bioactive) コーティングまたは抗トロンボゲン (antithrombogenic) コーティングと呼ばれることもある）を施す。この目的に適切なコーティングは当業者にとって周知の技術分野である。例えば、米国特許第4,810,784号では、ヘパリン基剤コーティングが用いられている。他の適切な生体適合性物質は、例えば塩化ホスホリル (EP-B-157469) またはポリエステル (米国特許第4,792,599号) がある。ヒルディングも同様に使用される。アンテコアグリン (凝血を阻止する抗体) として有用な他の生物学的コーティング材料も周知である。

【0005】このような生物学的コーティングを医療デバイスに施すときの共通の問題は、コーティングと医療デバイスの表面との信頼性の高い接着を保証すること、すなわち、コーティングの確実な固着を保証することである。この接着が不十分だと、コーティングは分離し、医療デバイスが抗トロンボゲン特性を失う結果となる。生物学的コーティング自体は医療デバイスの表面と接着しないので、付加的な手段を採用しなければならない。さらに、生物学的コーティングが固定プロセスにおいて生物学的活性を失わないようにしなければならない。

【0006】この問題に対する周知の解決策では、医療デバイスの表面をポリマーでコーティングし、このポリマー表面に生物学的コーティングを施している。この目的のために、コーティングされていない医療デバイスをポリマー・バス、即ち溶解したポリマーを含む溶媒中に

入れる。医療デバイスを取り出すと、その表面はポリマーを含む媒体の薄層を有している。そして溶媒が蒸発し、医療デバイスの表面に純粋なポリマー残留物が付着する。続いて、医療デバイスを適切なバス中に入れることによって生物学的コーティングが施される。しかしながら、この方法による医療デバイスの表面に結合された生物学的コーティングの固定は、確実におこなわれない。

【0007】本願発明では、生物学的コーティングの一部が血管内血液ガス・センサの使用中に分離することによって特に着目している。これは、医療デバイスが長期間にわたって液体中に貯蔵されるか、置かれる (deposit) ときに特に起きる (例えば、未使用においてもその操作可能性を維持するためにウェットな環境または液体環境を必要とする血管内センサがあげられる)。このような分離 (detachment) は、血塊が表面のコーティングされていない部分に付着することにより、患者に危険性があるため、また、このような生物学的コーティングの除去によってコーティング部分とコーティングされていない部分を有することになるセンサの測定精度に悪影響を及ぼすことから、公知の技術のがまんでできない欠陥である。

【0008】

【発明の目的】本発明の目的は、生物学的コーティングを医療デバイスの表面に確実に結合させるための方法を提供することにある。

【0009】

【発明の概要】本発明の一実施例では、医療デバイスの表面を前処理するための方法は、以下の工程を含むものである。(1) 医療デバイスを、官能基と化学的に結合したモノマー分子を含み少なくともその気体状態にある化学薬品に露出させる。(2) 化学薬品分子が医療デバイスの表面に官能性ポリマーを構成するまで、化学薬品中および/または前記医療デバイスの表面に電磁波を照射する。(3) 医療デバイスのポリマー表面に生物化学的コーティングを施す。

【0010】

【発明の実施例】本発明は「プラズマ重合 (plasma polymerization)」として知られている技術を利用する。この技術によれば、ポリマーでコーティングされる物体は気密チャンバ内に設置される。次にチャンバ内に気体状態のモノマーが導入される。電磁波放射線源がチャンバ内に高周波を放射することによってプラズマ (すなわち、遊離基、ラジカルを含む気体) を生成する。火花放電中でさえもチャンバ内の温度はわずかに上昇しない。このようにして生成したプラズマは、物体の表面でモノマーを重合させる。ポリマーはちょうどごく薄いボースか管状の、薄層表面上で形成する。

【0011】医療デバイスの表面に溶解したポリマーを与える上述の技術によって得られた不満足な結果を考慮

して、本願発明では、熱分解、光分解および遊離基重合開始剤などの通常の（例えば熱による）重合技術の研究してきた。これらの技術では、ポリマー分子を表面上に設けられないが、モノマーを重合することもできる。単一のポリマー分子がより効果的に「混合（muddling）」され、稠性の増加を導くことより、この方法は魅力的なアプローチである。しかしながら、これらの通常の重合技術でさえも満足な結果を生み出せなかった。前述のプラズマ重合技術による試みは十分な成功が得られなかった。

【0012】本発明は、単一のモノマーの代りに付加的な官能基を有するモノマーを用いると、望ましい降下を達成することができることを見出した。実際、官能基を有するモノマーのプラズマ重合によって得たコーティングでは、この生物学的コーティングをある場所に極めて確実に維持することができた。研究の結果、長期間の使用の後でさえも、このようにして生成されたポリマーからは生物学的コーティングの分離は見られなかった。したがって、本発明は従来技術の欠陥を克服することができる。特に、本発明による第1のポリマー・コーティングと第2の生物学的コーティングでコーティングされた医療デバイスは極めて正確に動作することが実証された。これらデバイスの操作性はどちらのコーティングによっても阻害されない。例えば、センサの測定値はどちらのコーティングによっても影響を受けてはいけなないので、これは医療センサにとっては重要なことである。その上、生物学的コーティングは非常に長期間にわたって医療デバイスの表面に固着しているので、血栓症及び他の否定的な影響をも回避することができる。これは、特に、生物学的コーティングに化学的に結合している重合体の官能基に起因する。本願明細書で用いる「官能性ポリマー」という用語は官能基を有する重合体を意味する。

【0013】さらに、生物学的コーティングはかなりの程度の機械的応力に耐えることができる。本発明は血管内ガスセンサに適切であるだけでなく、人工血管、心臓弁、カテーテルなどの血液に接触する多様な他の医療デバイスにも適している。血管内血液ガスセンサそのものは、例えば、EP-B-279,004、EP-B-336,984、EP-A-336,985に記載されており、当該技術分野では基本的に周知である。

【0014】血管内血液ガスセンサの場合には、本発明にしたがって生成した「プラズマ」コーティングはさらに利点を有する。特に、このようなセンサは、例えば単一のセンサのコーティング、それらの拡散領域をコーティングする半透膜、シースなどの多様な材料を含み、これらはすべて血液に接触している。したがって、生物学的コーティングを直接センサに施す場合稠性および物理特性の異なる領域を覆うこととなる。このため、生物学的コーティングが均一に作用しないということが生じ

る。例えば、凝血の蓄積あるいは付着に対するその耐性は覆う材料物質に依存して様々に変化するか、あるいはある領域で分離し、他の領域に残ることとなる。数 μm^2 の局所的な分離を検出することが困難で、まだ患者に対して危険なので、後者の影響は特に不利である。このような問題および欠点は本発明によって克服される。なぜならば、均一で確実なポリマーを提供することができ、よって、均一な材料に生物学的コーティングが付着される。

10 【0015】さらに、本発明は医療デバイスを極めて容易に、しかも低コストで移植することができるという利点を有する。これはプラズマ重合を行なうために基本的に周知の装置を利用することができるためである。基本的な変更は、付加的な官能基を有するモノマーを使用することだけである。

【0016】プラズマ重合技術

重合体のコーティングを提供するために、医療デバイスを密閉された、好ましくは気密チャンバ内に設置する。次に、官能基と化学的に結合するモノマー分子を含む気体状態の化学薬品を適切な開口またはバルブを通してチャンバに流入させる。放射エネルギー源にスイッチをオンにする。この放射線源はチャンバの側壁に配設されるか、または好ましくは円筒状断面を有するチャンバの周りに環状に配設されている。放射線源の他の適切な設置もまた用いることができる。放射線の強度が高いため、電氣的にシールドされたチャンバが好適である。好ましい実施例では、照射された電磁波は高周波スペクトルである。詳細には、13.56MHzに周波数が使用されている。電磁波はチャンバ内へ照射され、火花放電によって気体状態の化学薬品から「プラズマ」、例えば、遊離基を有する気体を生成させる。これにより、官能基を有するモノマーがポリマーを形成し、医療デバイスの表面を覆う。

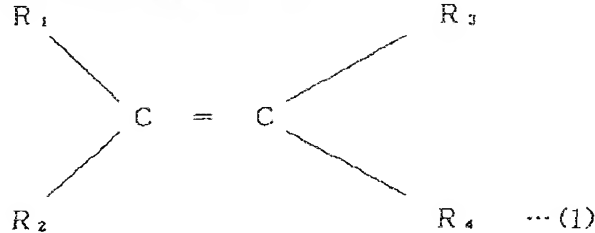
40 【0017】そして、ポリマーがコーティングされた表面に、基本的に周知の方法で生物学的コーティングを施す。重合体がコーティングされた医療デバイスを反応チャンバから取出し、生物学的コーティングを施すために化学薬品のバスに入れる。生物学的コーティングを施す工程はポリマー・コーティングを施した直後に実施する必要はない。それどころか数週間後に生物学的コーティングを施してもよい。

【0018】ポリマー・コーティングと生物学的コーティングは化学的に別々の工程である。したがって、本発明はポリマー・コーティングと生物学的コーティングの供給する組合せに関するだけでなく、医療デバイスの表面を前処理する方法にも関係する。すなわち、本発明は生物学的コーティングを施す準備として官能基を有するモノマーの層を設けるのに必要な工程に関するものである。

50 【0019】プラズマ重合のプロセスは、大気圧より低

い圧力を利用することによって著しく改善される。これは、ほぼ真空の気密チャンバによって達成することができる。圧力は、0.01~10ミリバールの範囲、より好ましくは0.1~1ミリバールの範囲まで減少させることが有益である。本発明の一実施例においては、0.3ミリバール(3×10⁻⁴バール)の圧力をチャンバに約20分間にわたって印加し、30mWの高周波電力によって得られた結果が得られた。

【0020】上述のように、好適に使用される薬品は官*



ここでは、R_nは水素原子、ハロゲン、ハロゲン化物あるいは有機残基またはラジカルである。例えば、1968年のAlfred Kemper, Ruediger 著の「Chemie」(Stuttgart)の290頁を参照されたい。

【0021】本発明によれば、使用するモノマーはさらに官能基が結合されている。このような官能基はプラズマ・コーティング工程時に少なくとも部分的に保持され、その結果、他の分子と共有結合することができる官能性ポリマーが生成される。一般的には、官能基は置換あるいは転位に反応する化学的に活性または反応基で、詳細には、官能基はアミド生成、アミン生成、酸生成、エステル化、エーテル化等の傾向を有する基として定義することができる。

【0022】有利なことが明らかになった官能基が幾つかある。好ましい基は、例えば、アミノ基(—NH₂)である。各モノマー分子は—またはそれ以上のアミノ基と結合する。他の基やラジカルもこのような官能性モノマーと化学的に結合することが考えられる。モノマーとアミノ基よりなる有用で典型的な化学薬品、すなわち官能性モノマーは、アリルアミン(H₂C=CH—CH₂—NH₂)である。アリルアミンで重合させた医療デバイス表面は、生物学的コーティングの分子に結合する遊離アミノ基を有している。この種の他の化学薬品の一つは、4-アミノ-1-ブテン(H₂C=CH—CH₂—CH₂—NH₂)である。付加アミノ基を有する他のオレフィンもまた同様に有利であることが理解される。一般に、これはH₂C=CH—(CH₂)_n—NH₂と示すことができ、nは0、1、2、…nである。アミノ基を備えるオレフィンを使用する代りに、純粋なオレフィンを使用し、アンモニア(NH₃)を添加することも可能である。すなわち、これらの物質の物理的混合物が化学化合物よりもよく使用される。このような混合物は同様

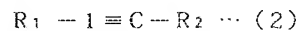
*能基を有するモノマーを含む。本願明細書で用いられている「官能基が化学的に結合されたモノマー分子」は、単量体分子のそれぞれ、あるいは少なくとも半数以上が少なくとも1個の官能基と化合または結合していることを意味する。重合のベースであるモノマーは当業者には周知のものである。一般の、基本的なモノマーの構造を以下に示す。

【化1】

に医療デバイスの表面に遊離アミノ基を有するポリマー・コーティングを生成する。

【0023】他の有用な官能基は、カルギキシル基(—COOH)である。したがって、各化学薬品は不飽和カルボン酸、例えばアクリル酸(H₂C=CH—COOH)、ブテン酸(H₂C=CH—CH₂—COOH)、ペンテン酸(H₂C=CH—CH₂—CH₂—COOH)などであることが好ましい。このような不飽和カルボン酸の一般的な化学式はH₂C=CH—(CH₂)_n—COOHであり、nは0、1、2、…nである。

【0024】水酸基(—OH)もまた官能基として好適であることが見出された。この種の代表的な化学薬品はアリルアルコール(H₂C=CH—CH₂—OH)である。本発明に有用なアルコールの一般的な基は、H₂C=CH—(CH₂)_n—OHの式で示されており、nは0、1、2、…nである。上述の化学式(1)はモノマーの可能なあらゆる種類に適用するものではない。例えば、三重結合を有するモノマー、すなわち以下に示す構造式(2)で示されるモノマーも同様に本発明で用いることができる。



付加官能基(この場合はアミノ基)を有するこのようなモノマーの一実施例は、HC≡C—CH₂—NH₂(3-アミノ-1-プロピン)であり、この種のアミノ化合物に対する一般的な表示は、HC≡C—(CH₂)_n—NH₂であり、nは0、1、2…nである。

【0025】モノマーの最も一般的な定義は重合することが可能な物質である。したがって、化学式(1)および(2)は制限された一般化にすぎず、全ての可能な種類のモノマーを包含しているわけではない。化学薬品すなわち上述の官能基を有するモノマーの例は、本発明に極めて有用であることが実証されているが、好適な実施例だけに関するもので、本発明に適した他の化学薬品、

モノマーまた官能基を確認することが可能なことは当業者にとって自明のことである。上述の実施例は基本的に異なる成分のものであっても本発明の要求を満足させる多様な化学薬品があることを示している。

【0026】また、医療デバイスの表面に官能基と共に化学的に結合したモノマー分子を含む化学薬品を供給する代りに、純粋なモノマーを供給し、プラズマ中で、すなわち電磁波放射の下で官能基を有する所望の化学組成物を完成させることも可能なことが理解できる、この場合、純粋なモノマーに対して放射線下で官能基を生成することのできる物質を添加しなければならない。そして、この物質は純粋なモノマーと結合する。上述の化学薬品がその場で中間生成物として生成され、そして、この生成物は前述のように、医療デバイスの表面上に官能性ポリマーを形成させることにおいて反応する。すなわち、この方法が化学化合物の代りに物理的な混合物を使用して開始しても、その結果は第2の工程においても化学的組成物が用いられたかのように同じである。

【0027】この種の一例はすでに述べた。これは、純粋なオレフィンとアンモニアとの物理的混合物で、放射線の作用下でアミノ基（ $-NH_2$ ）を有する化合物を生成する。モノマーに物理的に添加される他の物質は、例えば、中間生成物としてのモノマーにカルボキシル基を化学的に結合させる場合の二酸化炭素（ CO_2 ）、あるいは中間生成物が水酸基を有しなければならない場合の水（ H_2O ）である。適切な官能基を生成するための有用な他の物質を利用することが可能である。

【0028】

プラズマ・グラフト（grafting）技術

本発明の他の実施例では、プラズマ重合技術と異なる、プラズマ・グラフト技術が用いられる。この技術は二つの基本的な工程を含む。第1の工程においては、化学的に不活性な気体、例えば、アルゴン、ヘリウムまたはネオンなどの希ガスが医療デバイスに供給され、電磁波放射線源がオンとなる。これにより、医療デバイスの表面に電荷キャリアを生成するか、誘導する。このような電荷キャリアは放射線源のスイッチがオフにされても残る。

【0029】第2の工程においては、医療デバイスをプラズマ重合技術と同じ組成の化学薬品に露出させる。この方法が密閉チャンバで実行される場合には、吸引によって不活性気体が除去され、化学薬品をチャンバ内に流入させる。しかしながら、この第2の工程では、電磁波放射線源あるいは火花放電のスイッチがオフになっている。医療デバイス表面の外側層中の電荷キャリアが重合工程を開始させる。

【0030】プラズマ・グラフト技術の主な利点は、幾つかのポリマー・チェーンの末端が医療デバイスの表面と共有結合することである。すなわち、ポリマー・コー

ティングと生物学的コーティングとの間だけではなく、医療デバイスの表面とポリマー・コーティングとの間にも化学的な結合が存在する。これはさらにポリマー・コーティングを有するかあるいは有しない生物学的コーティングは医療デバイスの表面から分離する可能性を減少させる。

【0031】プラズマ・グラフト技術の他の利点は比較的短いポリマー・チェーンを生成することである。モノマーは全く、あるいはほとんど互いに重合しないが、医療デバイスの表面だけで重合するので、この方法はより効果的である。

【0032】プラズマ・グラフト技術を実施するときには重合工程中あるいは重合工程の直前に必要な官能基を生成することができる物質と純粋なモノマーの物理的混合物も使用することができる。しかしながら、この場合、プラズマ重合技術とは伴う異なることに注意しなければならない。プラズマ・グラフト法の第2工程中に、すなわち放射線源のスイッチがオフになったときに、付加的な官能基を有するモノマー分子よりなる官能性モノマーが形成される。これは、プラズマ重合技術における火花放電の代りに第1の階段（不活性気体と火花放電の使用）において生成された電荷キャリアの影響下で化学的に結合する能力を有する物質とモノマーを使用しなければならないことを意味する。しかしながら、プラズマ重合技術において使用されるほとんどのモノマーおよび物質はプラズマ・グラフト技術にも使用することができ、さらに、他の適切な物質を識別することも可能である。

【0033】前処理精製工程

好適な実施例では、プラズマ重合技術あるいはプラズマ・グラフト技術に新たな工程が加えられる。この工程は重合工程のいずれかの前に行なわれる。この工程では、医療デバイスを酸素などの化学的に活性（攻撃的）気体に露出させて放射線源のスイッチをオンにすることよりなっている。火花放電において、塵または指紋による残留物等の不純物は医療デバイスの表面からこのような不純物が実質的に完全に取除かれるまで放電される。表面を洗浄する付加的な工程は、医療デバイスの外側表面上に新たな電荷キャリアが生成するという別の利点を有する。しかしながら、プラズマ・グラフト技術と違って、精製工程時に生成した電荷キャリアは、放射線源のスイッチがオフになり、精製ガス（化学的活性ガス）が除去されるとすぐにかなり迅速に再結合する。これは、精製ガスを不活性ガスでフラッシングすることにより防止され、この精製ガスは早急に不活性ガスと置き換わる。

【0034】上述の工程は、装置及びアプリケーションの必要事項に応じて随意に適切に組合される。例えば、プラズマ重合技術は前処理精製工程と共にまたは伴わないで利用される。さらに、プラズマ・グラフト技術は精

11

製工程と組合せてもよく、また、組合せなくてもよい。好適な一実施例では、前処理精製を伴うプラズマ・グラフト技術を利用しており、本発明は次の工程を含むものである。

(1) 化学的に活性ガス（例えば、酸素）を供給し、放射線源のスイッチをオンにする。

医療デバイスの表面が火花によって精製され、一時的な電荷キャリアーが外側表面に生成される。

(2) 放射線源がまだ操作されている間に不活性ガス（例えば、アルゴン）によって化学的活性ガス（例

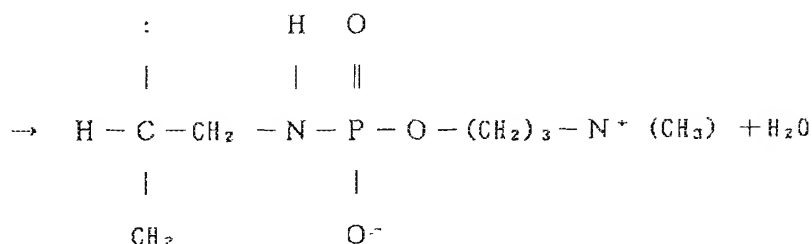
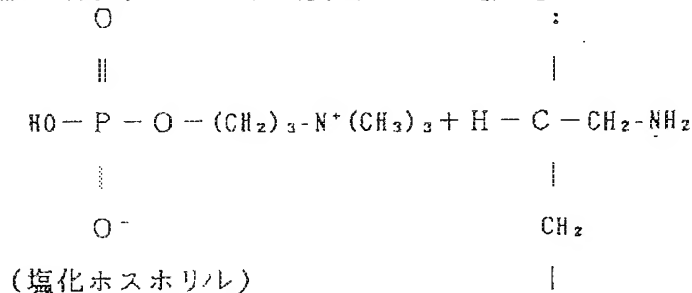
えば、酸素）をフラッシングにより追出す。工程(1)において生成される一時的な電荷キャリアーは、これにより、「半永久的」となる。すなわち、寿命のかなり長い電荷キャリアーになり、さらに新たな電荷キャリアーが生成される。

(3) 官能性モノマー（官能基を有するモノマー）で不活性ガスをフラッシングさせ、放射線源のスイッチをオフにする。医療デバイスの外側表面の電荷キャリアーによって重合を開始させる。ところで、この不活性ガスは官能性モノマーを希釈（rarefy）する。

【0035】以上説明したように、工程(3)は純粋なモノマーとアンモニア等の物質との混合物によりフラッシングすることと置き換えることができる。したがって、重合の直前にその場で官能性モノマーが生成される。

【0036】生物学的コーティング

医療デバイスの表面に生物学的コーティングと化学的に



:

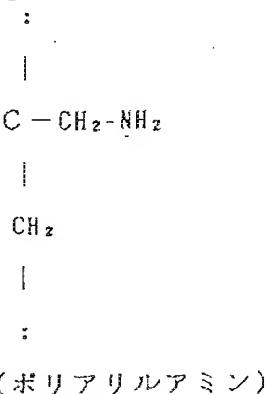
…(3)

12

反応することができる官能性ポリマー・コーティングを固定すること、すなわち、ポリマーの官能基を生物学的コーティングの特定の分子に結合させることが上述の様々な技術のすべての目的である。ヘパリンをアミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）に結合する方法は前述の米国特許第4,810,784号に記載されており、ここでは、アミノ基が末端にアルデヒド基を有する「フラグメント」ヘパリンと反応して Schiff 塩基を生成し、次にこれを還元し、第2級アミンに変換させる。この従来技術による結果は、さらに他の手段を用いなければ信頼性のあるものとはいえない。これは、ポリマーが前述のようにして溶解している溶液を蒸発させることによって、官能性ポリマーが直接に（すなわち重合を伴わないで）デバイスの表面に供給されるという事実に起因している。

【0037】官能ポリマーを備える表面に生物学的コーティングを結合させるための他のアプローチはエステル化である。このような結合プロセスは生物学的コーティングが塩化ホスホリルをベースとする場合には有用である。ポリマー・コーティングと生物学的コーティングの2つの水酸基（ $-\text{OH}$ ）を H_2O 基が除去される間に互いに結合することによってエステル化がおこなわれる。生物学的コーティングをポリマー・コーティングに結合させる他の可能性は酸アミドの生成である。説明のために官能性ポリマーとしてのポリアリルアミンが生物学的コーティングとして塩化ホスホリルにどのようにして結合するかを以下に示す。

【化2】



【0038】当業者には、使用される特定の生物学的コーティングに適合する新たな適切な機構も自明のことである。一般に、生物学的コーティングはどんな従来技術によるポリマー・コーティングに対しても付与することができる。これは本発明を実施するために、完全なコーティング工程を採用する必要はなく、プラズマ重合工程だけを採用することができるという特別な利点を有する。

【0039】前述するように、幾つかの官能基は本発明の要求を実現するために有用である。一般的に要求されているのは、化学的に活性な基、すなわち置換あるいは転位に反応する基である。適切な機構は、アミド生成、アミン生成、エステル化、エーテル化などを含んでいる。例えば、どんなハロゲン基も官能基として適合するが、メチル基はそうではない。

【0040】重要であるが厳密には要求されないこととして、本発明の特性はプラズマ重合またはプラズマ・グラフトのプロセスの後でさえもモノマーに結合された官能基は安定であるということである。例えば、生成した官能性ポリマーアミノ基はプラズマ・コーティング・プロセスの後では他の化学物質と反応しない。したがって、ある時間経過後に、または他の場所においてさえも生物学的コーティングを施すことができる。これは工程および取扱いをより容易にする。

【0041】本発明はまた本発明の方法を実施するための装置にも関する。一般に、本装置の大部分の構成要素は、プラズマ重合あるいはプラズマグラフトのプロセスを実行するために用いられている。しかしながら、官能基と化学的に結合したモノマー分子を含む化学薬品が充てんされる容器を設ける必要がある。このような化学薬品は少なくとも気体状態で存在していなければならない。ここで、容器はチャンバと図3に可能に接続される。固着手段はバルブである。この組合せにおいて、要求される官能性モノマーを反応または放電チャンバに供給する。さらに、容器に精製工程のための化学的に活性なガス、または、プラズマ・グラフトのための不活性ガスが供給される。本発明の他の実施例によれば、チャンバ内に医療デバイスを吊下げる(suspending or hanging)ための棚あるいはラックが取り付けられている。血管内血液ガス・センサがコーティングされる場合にはこの棚は特に役に立つ。表面全体に完全なコーティングを施すためには、センサはチャンバの壁に接触してはいけな

【0042】本発明はさらに官能基と化学的に結合したモノマー分子あるいは電磁波放射または電荷キャリアの影響の下で官能基を生成する物質と混合されたモノマーよりなる化学薬品の使用に関し、生成された官能基は生物学的コーティングを施す前に医療デバイスを前処理するためにモノマーに化学的に結合する。

【0043】実施例

図1に炭酸ガス分圧(pCO_2)またはpH値を含む血液パラメータを侵入測定するための装置を示す。光送信器1の光は、光学ファイバ2(矢印2aで示す)中に導入される。この光学ファイバはガラス・ファイバであることが好ましい。通常、一連の光パルスが用いられるが、これは厳密な必須条件ではない。光は光学カップラー3を通してセンサの先端部4に到達する。先端部4は患者の動脈中に導入し、フェノールレッドなどの染料が固定されたゲルを含有している。染料は、血液の炭酸ガス分圧(pCO_2)値(または他の場合、酸素分圧(pO_2)値、pH値等)に応じて少なくとも一つの光学的パラメータ、好ましくは光の強さを変化させる。変化した光は同じファイバ中へと反射され、光学カップラー3を通過した後、光受信器5(矢印5aで示す)に到達する。光送信器1と光受信器5はモニタまたは他の測定装置に組込まれることが理解される。破線6はプローブ7とモニタ8との間の取外し可能な接続を示している。光学プローブは複数のセンサと関連する数の光ファイバよりなり、酸素分圧(pO_2)、炭酸ガス分圧(pCO_2)およびpHに反応する3個のセンサを備えていることが好ましい。

【0044】単一のセンサの操作をpHセンサの断面図である図2を用いて以下に説明する。pHセンサの機械的構造はこの種のセンサの典型的なものである。酸素分圧(pO_2)センサと炭酸ガス分圧(pCO_2)センサは同様の構造を有する。図2では、pHセンサは光ファイバ9と光学リフレクタ10を有する。光リフレクタ10はステンレス鋼によって形成せれる。光ファイバ9とリフレクタ10の間にはゲル11が設置されている。このゲルは光学特性が血液パラメータによって変化するフェノールレッド等の染料を固定するために使用される。この場合にはpHが測定される。ゲル11に対向している光学リフレクタ10の表面10aは研磨される。

【0045】このセンサはグルー13によってセンサに固定されている半透膜または選択膜12に取囲まれている。図2に示されているように、グルーはセンサの末端部(図2の左側)と基端部にだけ導入される。選択膜は測定されるイオンまたは気体分子を透過する。図2に示されたpHセンサの場合には選択膜は水素イオン(H^+)を透過する。

【0046】図3は従来技術による3個のセンサを有する光学プローブのプローブ先端14の断面を示している。シース15は金属キャップ16によってその外端部(基端部)で密封され、17で示されるように管体18によって接続される。シース15と管体18との接続は、接着手段によって行なわれる。管体18は、適切なモニタと(18)接続するためのコネクタで終端する(図示せず)。

【0047】シース15は3個のセンサを含んでいる。図3には、pHセンサ19と炭酸ガス分圧(pCO_2)

センサ20との2個のセンサが示されている。第3のセンサ、すなわち、酸素分圧(pO_2)センサは、 pCO_2 センサ20の向う側に隠れており、図には示されていない。各センサは光ファイバ21で示される光ファイバによって関連するモニタと接続しており、光ファイバ21は図3におけるpHセンサ19のケースとしての適切なエンベロープ22によって囲まれる。同様に、23は炭酸ガス分圧(pCO_2)センサ20に対するもので、24はこのファイバのエンベロープである。

【0048】種々のセンサは、シリコン・グルーまたは接着剤25によってシース15内に固定されている。シース15はさらに3個の開口を有する。第1の開口は図3において26という番号が付けられており、第2の開口27は pCO_2 センサ20の向う側に隠れている。第3の開口は図3には示されておらず、省略された部分に含まれている。これらの開口はプローブの先端部が患者の動脈中に導入されるときにセンサを確実に血液に接触させることによってガス分子や水素イオンをセンサに到達させる。

【0049】 pCO_2 センサ20もまた染料を含むゲル28と光学リフレクタ29を有している。染料を含むゲル28が配置される領域は「拡散領域」とも呼ばれている。センサ20は、シース15内に収納されている場合、グルーまたは接着剤により、光ファイバ23と光学リフレクタ29に固定された半透膜30によって囲まれる。同様に、pHセンサ19は染料を含むゲル31、リフレクタ32および半透膜33を有している。

【0050】図3に示されているプローブは侵入型血液パラメータ光学プローブの典型的な例プローブであることが理解される。他の実施例においては、プローブはより少ないセンサまたはより多くの構成素子、例えば、ひずみ緩和ワイヤを有している。プローブが血管中に挿入される場合、典型的には大腿部動脈または橈骨動脈である。プローブは数時間、場合によっては数日間にわたって血液と接触しているので、センサまたは周囲カテーテルに凝血が付着することを防止するために、生物学的または生物活性のコーティングが要求される。例えば、生物学的コーティングは測定に影響を及ぼし、あるいは、血栓症の原因となる。

【0051】特定の実施例においては、プローブの先端またはセンサ全体を気密なチャンバ内で酸素雰囲気に出させる。チャンバは、通常のプラズマ重合装置またはプラズマ・グラフト装置の一部であってもよい。チャンバ内の圧力を0.7ミリバール(7×10^{-4} バール)まで大幅に減少させる。その後、放射線源のスイッチを5分間オンにする。放射線源はチャンバ内に高周波を放射する。本実施例では、13.56MHzの高周波が用いられ、送信器の電力は90mWであった。この第1の工程により、プローブの表面にある不純物が瞬間的に燃焼され、また、プローブの外側表面に電荷キャリアが生

成される。

【0052】第2の工程においては、酸素をチャンバからフラッシングするためにアルゴンを用いる。放射線送信器はまだ90mWの電力で操作することができる。チャンバ内の圧力をさらに0.2ミリバール(2×10^{-4} バール)まで減少させる。放射線源をこの第2工程において約5分間動作させる。火花放電でのアルゴンによるこの処理の目的は、電荷キャリアをさらに生成させ、そして第1の工程ですでに生成した電荷キャリアを「半永久的」なものにすることである。第2の工程を完了すると、放射線源のスイッチをオフにする。

【0053】第3の工程においては、アリルアミンをチャンバに供給し、アルゴンをフラッシュする。プローブの外側表面に存在する電荷キャリアは重合プロセスを開始させる。アリルアミン分子はプローブの表面上で重合するが、気体雰囲気中では重合しない。表面上の電荷キャリアのため、複数のポリマー・チェーンの末端が表面に付着する。よって、生成したポリマー・コーティングは表面と、「化学的に」接触しており、これにより、プラズマ・コーティングが分離することを抑制することができる。ポリマー・チェーンの外側端部は遊離した安定なアミノ基($-NH_2$)を持っている。

【0054】上述の方法はプラズマ・グラフト法である。プラズマ重合プロセスの場合には第2の工程(アルゴン・フラッシング)を行わず、モノマーを0.3ミリバール(3×10^{-4} バール)の圧力下で20分間チャンバに供給する。そして、プローブをチャンバから取出し、基本的に周知の方法で生物学的コーティングによってコーティングが施される。図4には、第3工程で化学薬品として適している好適なカルボキシル化合物(カルボキシル基を有するモノマー)の選択を示している。図4の(1)式において、 $(CH_2)_n$ は任意の数の CH_2 基を示し、 n は0または正の整数である。図4の(2)、(3)、(4)式には夫々アクリル酸、ブテン酸ペンテン酸が示されている。

【0055】同様に図5の(1)式はアミノ基を有する化学薬品の一般式を示している。この基を有する物質の特定の例として、(2)、(3)式に示す、アリルアミン、4-アミノ-1-ブテンが含まれている。

【0056】図6の(1)式には、好適なアルコール($-OH$ 基を有する化合物)の一般式が示されている。(2)式は、この基の代表的な例であるアリルアルコールである。

【0057】図7はプラズマ重合技術を利用して得られた血管内プローブの表面35のポリマー・チェーンのうち、一つおきの炭素原子と結合する遊離のアミノ基($-NH_2$)を有するプラズマ重合体34を示している。これと対照して、プラズマ・グラフト技術の結果を図8に示す。プラズマ・グラフトによって得られたチェーン36の末端部は38で示され、表面37と結合す。これは

17

共有結合であって、ポリマーと表面との間の接触をより良好にし、そしてポリマーの分離の可能性を減少させる。また、図8の雰囲気中のポリマー・チェーンは、一般に、比較的短い。

【0058】本発明の方法を実施するための装置を図9に示す。気密で電気的に絶縁されたチャンバ39は血管内プローブを固定するための棚またはラック40を備えている。前方開口41は適当なドア（図示せず）によって閉じることができる。ポンプ42は要求される低い圧力を得るために使用される。ポンプ42は管43によってチャンバ39の背壁44と接続する。放射線源は45で示されている。3個の開口46、47、48がそれぞれ酸素、アルゴンおよびアリアルアミン（またはポリアクリル酸）の入口として設けられる。これらの開口は、管49、50、51を介して、これらのガスまたは揮発性液体を収容する容器52、53、54と接続する。

【0059】

【発明の効果】以上説明したように、本願発明に従って処理した医療デバイスは、患者体内に挿入される、特に血液と接触する医療デバイス表面に施された生物学的コーティングが長期に使用することで、血流等により分離することを防ぎ、さらには分離したコーティングによる血栓症等の悪影響を未然に防ぐことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施例である血管内気体測定システムの概略図。

【図2】図1の血管内気体測定システムのプローブの部分断面図。

【図3】図1の血管内気体測定システムのプローブ先端の詳細断面図。

【図4】本願発明に用いられるカルボキシル基を含む化学薬品の化学構造式を示す図。

【図5】本願発明に用いられるアミノ基を含む化学薬品の化学構造式を示す図。

18

【図6】本願発明に用いられるアルコール類を含む化学薬品の化学構造式を示す図。

【図7】本願発明に従って、プラズマ重合された医療デバイス表面の化学構造を示す図。

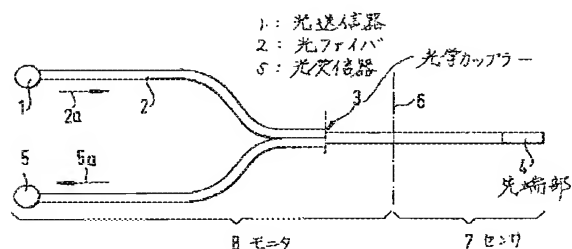
【図8】本願発明に従って、プラズマ・グラフト重合された医療デバイス表面の化学構造を示す図。

【図9】本願発明の一実施例である医療デバイスの表面処理装置の概略図。

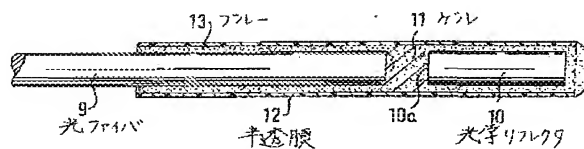
【符号の説明】

- 10 1：光送信器
2、9、21、23：光ファイバ
3、29：光学カップラー
4：先端部
5：光受信器
7：センサ
8：モニタ
10：光学リフレクタ
11、28：ゲル
12：半透膜
20 14：プローブ先端部
15：シース
16：金属キャップ
18：管体
19：pHセンサ
20：pCO₂センサ
22、24：エンベロープ
39：チャンバ
40：ラック
45：放射線源
30 42：ポンプ
46、47、48：入口
52、53、54：容器
49、50、51：管

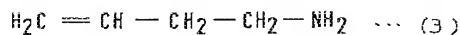
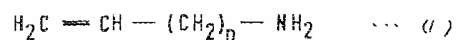
【図1】



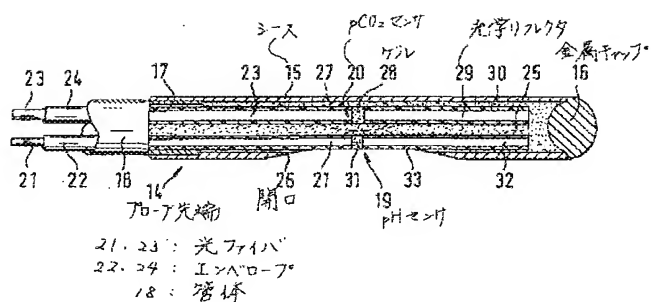
【図2】



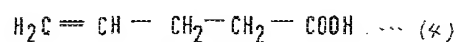
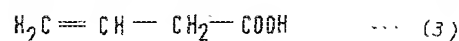
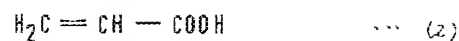
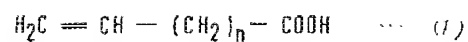
【図5】



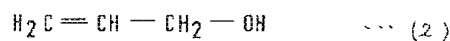
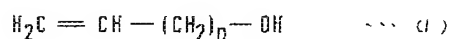
【図3】



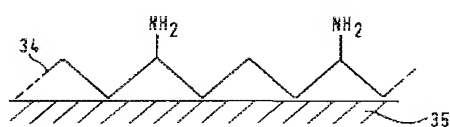
【図4】



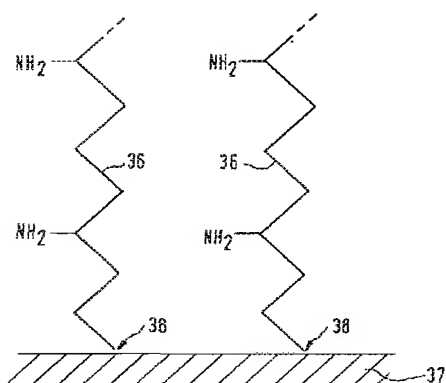
【図6】



【図7】



【図8】



【図9】

